

Diabetes retinopati og metabolsk hukommelse



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

Skrevet av : Tayyab Ahmad

Veilder: Dr.med Dag Sigurd Fosmark
Overlege Øye avd. OUS Ullevål

Innhold

Abstract	3
Innledning.....	3
Metoder:.....	3
1. Diabetes mellitus	4
2. Diabetes retinopati.....	4
3. Utviklingsstadier av diabetes retinopati.....	4
3.1 Progresjonsstadier av nonproliferativ diabetes retinopati (NPDR) og makulopati	4
3.2 Utviklingsstadier av proliferativ diabetes retinopati (PDR).....	5
4. Patogenese for diabetes retinopati.....	7
5. Diabetes retinopati histopatologi	8
5.1 Pericytter og deres funksjon.	8
5.2 Histopatologi av diabetes retinopati.....	8
6. Definisjon av "metabolsk hukommelse"	8
7. Studier om "metabolic memory"	9
7.1 Engermans og Kerns hundeforsøk.....	9
7.2 Oslo studien utført av Aker diabetes gruppen på begynnelsen av 80 tallet.....	9
7.3 The Diabetes control and complication trial (DCCT)	9
7.4 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication trial (EDIC).....	10
7.5 The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).....	11
8. Hva forårsaker metabolsk hukommelse?.....	11
Ulike forklaringsmodeller	11
8.1 Sammenhengen mellom oksidativt stress og metabolsk hukommelse ved DR.....	11
8.2 AGEs, metabolsk hukommelse og DR.....	13
8.3 Epigenetiske forandringer, metabolsk hukommelse og DR	15
9. Legacy effect i type2 diabetes vs metabolic memory i type 1 diabetes.	16
10. Hvor lenge varer metabolsk hukommelse?.....	17
11. Terapeutiske strategier: Reversering av metabolsk hukommelse i behandlingen av diabetes retinopati.....	18
12. Diskusjon	18
13. Konklusjon	19
Referanser	20

Abstract

Objective: Chronic hyperglycemia of diabetes leads to macro and microvascular complications which severely affect quality of life. The most frequent microvascular complication is Diabetic Retinopathy (DR). One of the leading causes of visual impairment and blindness among working age adults in western countries. Many large studies have concluded that early glycemic control can reduce the incidence and progression of DR. In this article I will try to analyze different explanations of the metabolic memory phenomenon, how long this memory lasts; and how it can be used as a therapeutic target to treat Diabetic Retinopathy.

Methods: This article is a literature study. The publications are provided by my medical supervisor, from different medical journals, PubMed, NEL and Google.

Findings: Large randomized studies have established that metabolic memory is a real phenomenon which is present in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Early and good glycemic control can reduce the late microvascular diabetic complications like DR.

Conclusion: It is still unknown how long metabolic memory lasts. More clinical research is needed on this mechanism in order to treat DR better. Drugs like ACE inhibitors, Angiotensin-2-receptor antagonists, metformin and antioxidants may be used as therapeutic targets to reverse metabolic memory.

Innledning

Kronisk hyperglykemi pga diabetes kan medføre både mikro og makrovaskulære komplikasjoner samt nedsatt livskvalitet. Den mest kjente mikrovaskulære komplikasjonen er diabetes retinopati (DR). DR er ledende årsak til synsnedsettelse og blindhet blant den arbeidsføre delen av befolkningen i den vestlige verden. Flere studier har vist ugunstig effekt av dårlig glykemisk kontroll over lang tid. Celler i ulike organer kan lagre informasjon som igjen kan påvirke cellenes videre skjebne og progresjon av diabetiske mikrokompplikasjoner som DR. Dette er uavhengig om god glykemisk kontroll etableres senere. Derfor er det viktig at blodsukkerregulering skjer tidlig i forløpet av diabetes mellitus (DM). I denne artikkelen vil jeg prøve å finne ut hvilke forklaringsmodeller vi har for metabolsk hukommelse; hvor lenge denne hukommelsen varer; hvilke mekanismer som forårsaker denne hukommelsen og hvordan metabolsk hukommelse kan anvendes klinisk i behandling av diabetes retinopati.

Metoder:

Denne oppgaven er utelukkende basert på en litteraturgjennomgang. Litteraturen ble skaffet til veie ved bruk av databasen PubMed. Jeg har hovedsakelig lagt vekt på de artiklene som jeg fikk anbefalt av min veileder. Søkeord i Pubmed: glycemic/glycaemic/metabolic memory AND retinopathy.

1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk metabolsk sykdom med mange årsaker, karakterisert ved kronisk hyperglykemi med forstyrrelser i karbohydrat-, fett-, og proteinmetabolismen. Det er anslått at totalt 265.000 personer har diabetes mellitus i Norge, hvorav 25000 er type 1 diabetikere(1). I Nord-Trøndelag(tall fra nasjonale og kliniske retningslinjer for diabetes, sosial og helsedirektoratet,2008) var prevalens av type 2 diabetes i 2007-08 ca. 5% hos menn, og 3,5-4% hos kvinner, 20 år eller eldre (1). Diabetes mellitus inndeles hovedsakelig i to hovedgrupper: Type 1 og type 2 diabetes. Type 1-diabetes er en ren insulinmangel sykdom som vanligvis skyldes en autoimmun destruksjon av betacellene i pankreas. Utviklingen skjer gradvis, den kliniske debut er ofte akutt og i ung alder. Et samspill mellom genetisk disposisjon og miljømessige faktorer er utgangspunktet for sykdommen. Type 2-diabetes er en tilstand karakterisert av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Det finnes flere årsaker til sykdommen, men overvekt er viktigste årsak (1,2). Oppdagelsen av Insulin i 1921-22 har gjort at en tidligere dødelig sykdom type 1 diabetes nå kan behandles. Like etter oppdagelsen av insulin trodde man at "diabetesgåten var løst". Etterhvert oppdaget man at selv om insulin førte til lengre overlevelse, så fulgte samtidig diabetes komplikasjoner (kardiovaskulære komplikasjoner, polyneuropati, retinopati og nefropati) (3).

2. Diabetes retinopati

Vi vet at diabetes kan ramme ulike bestanddeler i øyet og føre til ulike tilstander. Den mest kjente er diabetes retinopati (DR), og er den vanligste årsaken til ervervet blindhet blant personer mellom 30 og 69 år (4) Mer enn 60% av pasienter med type 2 diabetes og nesten alle med type 1 diabetes utvikler DR i løpet av 20 år med diabetes (5). Diabetes retinopati kan utvikle seg fra en mild, *nonproliferativ* form og progrediere via moderat og alvorlig nonproliferativ retinopati til *proliferativ* diabetes retinopati. *Makulært ødem* kan oppstå når som helst i progresjonen av denne komplikasjonen. Studier har vist at hos pas 40 år og eldre med diabetes, så har omtrent 40% retinopati, hvorav 20% er synstruet (5). Klinisk inndeler man diabetes retinopati etter antatt progresjonsrisiko og behandlingsindikasjon.

3. Utviklingsstadier av diabetes retinopati

3.1 Progresjonsstadier av nonproliferativ diabetes retinopati (NPDR) og makulopati

Nonproliferativ retinopati er også kalt for bakgrunnsretinopati (tidligere simplexretinopati). De tidligste forandringer som øyelegen kan se ved mild NPDR, er mikroaneurismer og blødninger i retina. Dette skyldes høyst sannsynlig tap av pericytter (støtteceller) rundt endotelcellene i retina. Ved NPDR endres blodårene i retina ved kapillær dilatasjon og lukning, dannelse av mikroaneurismer og perlekjedede vener samt IRMA (intravaskulære mikrovaskulære anomalier) med økende alvorlighetsgrad (6). Blødninger kan manifestere seg i alle lag av retina. Hvis blødningene er overfladiske kan de få flammeformet fasong etter nervefiberlaget som blodet spres langs. Videre kan blodårer lekke proteiner og fettstoffer og

slik gi opphav til harde eksudater. Eventuelle mikroinfarkter skyldes endret axonal transport i nervefiberlaget, og kan ses som myke eksudater (cotton wool spots). Felles for mikroaneurismer, småblødninger, harde og myke eksudater er at disse forandringene er reversible og dynamiske (7). Pasienter med DR på et tidlig stadium vil kunne være asymptotiske, men dette avhenger også av hvor lesjonen(e) sitter. Ved moderat eller mer alvorlig non proliferativ diabetes retinopati kan pasienten evt. merke sløret syn, innskrenket synsfelt, dårlig nattsyn, flytere (bevegelige svarte flekker i synsfeltet), forandret fargesyn der særlig det blå-gule spekteret affiseres samt visusreduksjon (5), *men* man kan også være asymptotisk!

Makulært ødem ligger per definisjon innenfor en papillediameter fra sentrum av makula, og er en fortykkelse av retina på grunn av oppsamling av intraretinal væske. Affeksjon av dette området vil nedsette skarpsynet kraftig (5). Øyelegen kan avgjøre om makulaødemet er signifikant og synstruende og med indikasjon for behandling.



Fig 1: Retinalt fotografi av høyre øye hos en diabetiker med nonproliferativ diabetes retinopati (NPDR) og makulaødem. Man ser punktførmige blødninger (pilen på venstre side) og resultat av karlekkasje med harde eksudater (høyre pil). Pasienten kan likevel ha normalt syn her, på tross av ganske foveanære lesjoner.

3.2 Utviklingsstadier av proliferativ diabetes retinopati (PDR)

Det som kjennetegner dette stadiet av diabetes retinopati er nydannelse av kar, s.k. neovaskularisasjon. Den eksakte mekanismen for karnydannelse er foreløpig ikke kjent, men skjer oftest i områder hvor kapillær perfusjon er sterkt nedsatt, dvs i iskemiske/hypoksiske områder av retina. Karnydannelse er ikke spesifikk for diabetes retinopati, det samme fenomenet kan ses hos pasienter med sigdcelleanemi og retinal veneokklusjon(8). Nye kar kan oppstå på papillen eller mer perifert i retina. Vanligvis er utgangspunktet en større vene, men man kan også se proliferasjoner fra arterier eller fra choroidalsirkulasjonen(8). Så lenge øyets glasslegeme (corpus vitreum) er tilliggende, vil dette kunne virke som et klatrestativ for nye blodårer som så kan vokse fra retina og inn i corpusrommet (6). Ved langtkommen PDR kan man se karinnvekst ikke bare i glasslegemet, men også på iris og i kammervinkelen, noe som kan medføre neovaskulært glaukom. Proliferativ diabetes retinopati kan sammenlignes med andre fibrovaskulære prosesser som for eksempel generell sårtilheling, hvor man etter at nye kar er dannet kan få fibrose med skrumpning (og traksjonskrefter der

det finnes festepunkter). Traksjonen kan virke fra glasslegmet på retina og gi amotio retinae (netthinneløsning) eller på retinas kar og gi retina- og glasslegemeblødninger(6). Det må huskes at inntil traksjonskomplikasjoner oppstår behøver ikke nydannede kar gi symptomer hos pasienter, selv om PDR er et sent stadium av DR(8).

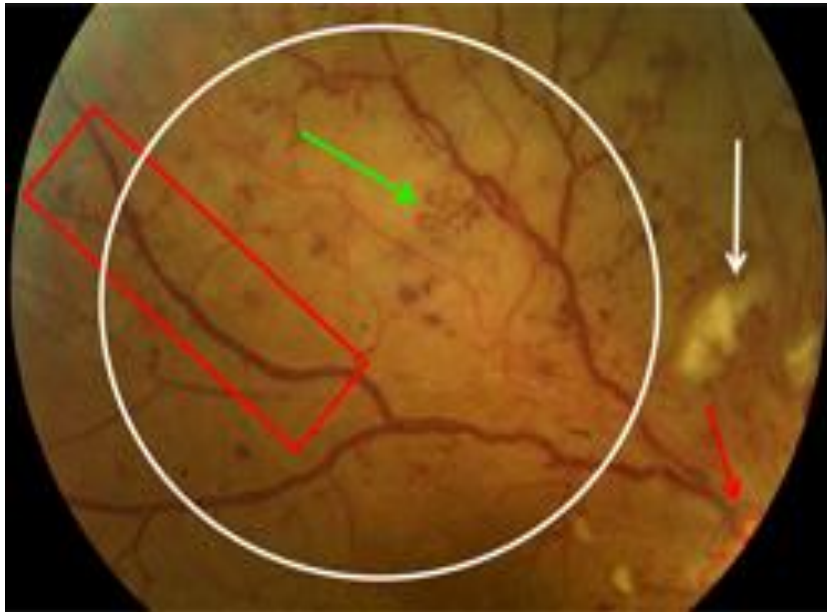
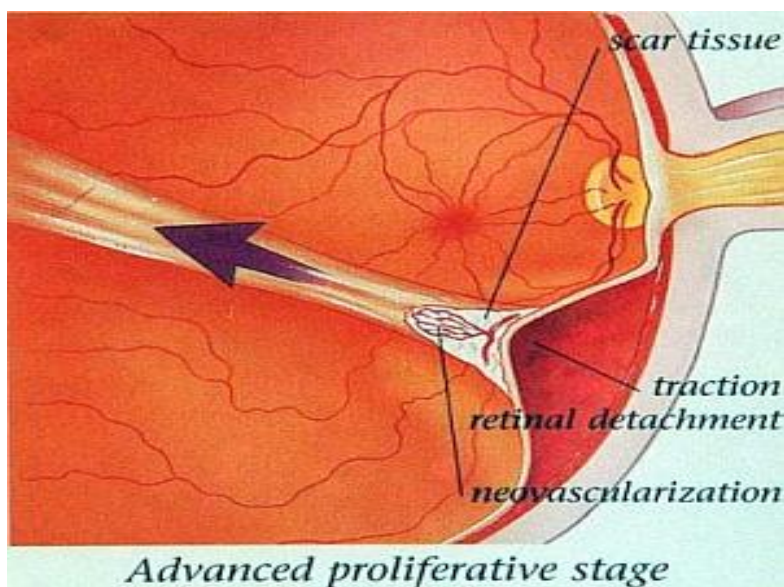


Fig 2: Proliferativ diabetes retinopati: papille med nydannede kar (rød pil), intraretinal mikrovaskulær anomali (IRMA; grønn pil), cotton wool spots/myke eksudater (hvit pil), venøs "perlekjeding"/beading (rødt rektangel). Retina betydelig rammet av ikke perfunderte områder er omringet i hvitt.



Figur 3: Viser PDR i avansert stadium. Nye blodkar kan både blø og danne fibrøst vev. Dette kan føre til at retina trekkes fra sin normale posisjon og gi netthinneløsning.

Man har funnet ut at kar som vokser nær papillen progredierer raskere enn kar som vokser mer perifert i retina. I en studie utført av Hammersmith Hospital før fotokoagulasjon var oppdaget som virksam behandling tok man utgangspunkt i 17 øyne med perifert nydannede kar i retina. I 2 øyne ble synet forbedret, i 10 øyne var synet uforandret og i 5 øyne ble synet

forverret i løpet av en 5 års periode. 3 av 5 øyne ble blinde. Til sammenligning tok man 21 øyne med karnydannelse på papillen: 2 øyne forbedret seg, 6 øyne forble uforandret og 13 øyne ble forverret, hvorav 8 ble blinde (8).

Den første lesjonen som kan medføre blindhet i øyet er glasslegemeblødning. Denne formen for blindhet er i utgangspunktet *reversibel*, da blodet kan resorberes eller opereres. Man har funnet ut 1/3 av øyne med glasslegemeblødning blir blinde i løpet av et år, og i løpet av 3 år var 1/3 av pasientene blinde på begge øyne. Øyelegen inndeler diabetesretinopati i 3 ulike stadier etter økende fare for *irreversibelt* synstap. Ubehandlet er synsprognosen for øyne med neovaskularisasjon svært dårlig, dette gjelder for pas med s.k. høyrisikokarakteristika: Alvorlig nydannede kar på papillen, tidligere glasslegemeblødning pga karnydannelse på papillen eller perifer nydannelse av kar med glasslegemeblødning(8).

4. Patogenese for diabetes retinopati

Den eksakte mekanismen for diabetes retinopati er foreløpig uavklart, og flere teorier er foreslått. Man mener at retinal iskemi på grunn av mikroangiopati i de retinale prekapillære arterioler, kapillærer og venyler er årsaken til forandringene. Kort oppsummert er patogenesen gjengitt punktvis nedenfor:

1)DR starter med økt karpermeabilitet som etter hvert gir vaskulære okklusjoner og iskemi.

2)Iskemi fører til dannelse av polypeptider som stimulerer til lokal proliferasjon av diabetes retinopati.

3)Makulopati eller ødem i makula skyldes opphevet kapillærfunksjon og økt karpermeabilitet (4).

Man mener at økte nivåer av blodglukose fører til funksjonell og strukturell skade av retinale arterioler, kapillærer og venyler. Økt blodglukose fører til endret glukosemetabolisme med økt dannelse av sorbitol, som igjen kan skade pericyttene og deres støttefunksjon for endotelcellene. Dette fører til svekket karvegg med økt permeabilitet med små utposninger i kapillærveggen. Vi får dannet mikroaneurismer, og blod-retinabarrieren kan stedvis svekkes. Samtidig fortykkes basalmembranen. Økt karpermeabilitet i retinale kar resulterer i karlekkasje, der proteinholdig væske lekker ut til retina og danner harde exudater. Dette kan medføre retinalt ødem, og kan vedlikeholdes av osmotiske krefter. Dette er mekanismen bak makulaødem. Autoreguleringen av de retinale kapillærene forstyrres også tidlig i forløpet, og man får initialt en retinal *hyperperfusjon* før kapillær okklusjon medfører *hypoperfusjon*(9).

Man ser også varierende grad av hematologiske endringer som økt aggregasjon av erytrocytter og blodplater, samt deformerte røde blodceller med nedsatt evne til oksygentransport. Dette gir endret hemodynamikk som kan medføre endotelskade og fokal kapillær okklusjon med retinal iskemi og karnydannelse. Hypoksi pga retinal karokklusjon kan videre stimulere til dannelse av vekstfaktorer som kan gi både karnydannelse og ødemdannelse. Nye kar dannes fra eksisterende kar, der første steg er oppløsning av ekstracellulær matrix. Dette etterfølges av cellemigrasjon og proliferasjon og til slutt dannelse av karlumen. Oppløsning av ekstracellulær matriks skjer ved hjelp av proteoglykaner som dannes og utskilles fra endotelceller. Det er usikkert hva som forårsaker

cellemigrasjon og karproliferasjon, men man vet at IGF-1 (insulinlignende vekstfaktor; kan stimulere migrasjon og vekst av nye kar) er økt i serum hos pasienter med PDR(8).

5.Diabetes retinopati histopatologi

5.1 Pericytter og deres funksjon.

Pericytter er avlange celler som har mesodermal opprinnelse og omslutter endotelceller i de retinale kapillærene. De ble tidligere betraktet som kontraktile, glatte muskelceller og man trodde deres funksjon var å regulere kapillær tonus. I 1983 klarte D`Amore å isolere pericytter fra små blodkar. Han fant at cellene hadde prostacyclinproduserende evne med beskyttende effekt mot lipid-peroxid induisert endotelskade. Derfor spiller pericyttene en sentral rolle for mikrovaskulær homeostase. Pericytttap kan dermed føre til angiogenese, trombogenese og celledskade(10).

Hemmes et. Al. Undersøkte hvorfor pericyttene omsluttet endotelceller, og fant at pericyttenes tildekning av endotelceller var essensiell for endotelcellers overlevelse, særlig under stress som ved diabetes. Pericyttmangel gir også redusert inhibisjon av endotelcelleproliferasjon og dermed økt karydannelse (10).

5.2 Histopatologi av diabetes retinopati

Det tidligste histopatologiske tegnet på diabetes retinopati er tap av pericytter i endotelceller i retina. Normalt er ratioen mellom endotelceller og pericytter i netthinnens kapillærer 1:1, men forholdet kan reduseres til 1:4 etter noen få år med diabetes og 1:10 etter mange år med diabetes. I tillegg til tap av pericytter kan man observere fortykning av basalmembranen, hyperpermeabilitet og mikroaneurismedannelse i retinale kapillærer. Disse strukturelle og funksjonelle forandringene kan føre til mikrovaskulær okklusjon i retina med senere utvikling av proliferative forandringer (neovaskularisering)(10).

6. Definisjon av ” metabolsk hukommelse”

Vi vet at hukommelse er forbundet med et nevrologisk fenomen som tillater at mental og sensorisk informasjon blir lagret og reprodusert, eksemplifisert ved en pasient som forteller sin sykehistorie ved å gjenkalle det han har erfart. I andre biologiske systemer, f.eks immunologisk hukommelse, snakker man om rask immunrespons pga gjentatte eksponeringer for antigen. Man mener at denne langtidshukommelsen sitter hos B og T lymfocytter(11). Har metabolsk hukommelse noe lignende vitenskapelig basis eller god definisjon?

”Metabolic memory” er et begrep som brukes til å forklare et fenomen der kroppens mikro- og makrovaskulære system fortsetter å respondere på dårlig og god glykemisk kontroll etter flere år med dårlig eller god blodsukkerregulering. Organer og vev som hovedsakelig affiseres er netthinne, nyrer, nerver, kransarterier og halskar. Klinikere har observert at

diabetes retinopati, nevropati og nefropati kan fortsette å progrediere selv om man etablerer god glykemisk kontroll. Andre har definert dette slik: “metabolic memory is the idea that early glycemic environment is remembered in the target organs (i.e eye, kidney, heart, extremities.)”(13).

7.Studier om ”metabolic memory”

7.1 Engermans og Kerns hundeforsøk

Det finnes en del studier om metabolic memory. Studien som oppdaget dette fenomenet var utført av Engerman og Kern i 1980, der de undersøkte hunder med diabetes. Hundene ble fordelt på tre grupper etter blodsukkerregulering: de med god glykemisk kontroll ble fulgt opp i 5år, dårlig glykemisk kontroll fulgt opp i 5år , dårlig glykemisk kontroll i 2,5 år med senere god glykemisk kontroll de neste 2,5 år. Man fant ut at i den siste gruppen fortsatte diabetes retinopati å progrediere selv om disse hundene ble satt på god glykemisk kontroll. (Etter dette forsøket har flere forskere hatt ønske om å finne ut mer om denne metabolske hukommelsen(13,14).)

7.2 Oslo studien utført av Aker diabetes gruppen på begynnelsen av 80 tallet.

45 pasienter i alderen 18-42 år med diabetes type 1 deltok i studien. Disse pasientene hadde hatt diabetes i mer enn 7 år og ble randomisert tilfeldig i tre forskjellige grupper:

1.Kontinuerlig subcutan insulininfusjon (insulinpumpe), 2.Multiple insulininjeksjoner (5 eller 6 injeksjoner daglig) 3. Kontrollgruppen fikk konvensjonell behandling med 2 insulininjeksjoner daglig. De første to gruppene fikk etablert god glykemisk kontroll og gjennomsnittlige HbA1c verdier nesten innenfor normalt referanseområde, men ikke den siste gruppen. Etter to års oppfølging oppdaget man at færre pasienter i gruppe 1 og 2 fikk mikroaneurismer og blødninger sammenlignet med pasienter som fikk konvensjonell behandling. Denne studien viste også at god glykemisk kontroll som i gruppe 1 og 2 kunne forhindre senkomplikasjoner ved diabetes(15,16).

7.3 The Diabetes control and complication trial (DCCT)

The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) ble utført i 1983 på 1441 pas med diabetes type 1 i alderen 13-39 år. Pasientene ble randomisert til intensiv eller konvensjonell behandlingsgruppe for å normalisere blodsukkeret. Mikrovaskulære komplikasjoner var drastisk redusert i den intensivt behandlede gruppen, hvilket medførte at DCCT studien ble avsluttet på et tidligere tidspunkt og bare varte i 6,5 år. I forhold til diabetes retinopati deltok 726 pasienter uten utviklet diabetes retinopati (primær preventiv kohort) og 715 pas med mild retinopati (sekundær intervensjons kohort)(17). I begge populasjoner ble pasientene fordelt på en intensiv gruppe og en konvensjonell gruppe. I den intensive gruppen fikk pasientene behandling med insulin, minst 3 injeksjoner daglig, eller insulin ble administrert gjennom insulinpumpe. I den konvensjonelle gruppen var behandlingen insulin og kostholdsregulering. I den primærpreventive kohort fant man ut at i intensivgruppen var gjennomsnittlig reduksjon av risiko for retinopati 76% sammenlignet med den

konvensjonelle gruppen ved avsluttet studie. Den sekundære intervensjonskohort viste 54% risikoreduksjon sammenlignet med konvensjonell gruppe(17).

7.4 Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication trial (EDIC)

Etter at DCCT studien ble avsluttet, ble alle pasienter satt på intensiv terapi og fulgt opp videre i EDIC studien. Der fant man at pasienter som var i konvensjonell gruppe under DCCT hadde høyere forekomst av diabetiske komplikasjoner som retinopati, nevropati og nefropati, selv om de var satt over på intensiv behandling og hadde samme HbA1c verdi, sammenlignet med intensivgruppen.(11)

Table 1. Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) study

Complication (years of follow-up)	% reduction in former intensive treatment group
Retinopathy (10 years EDIC)	
progression	24
proliferative	59
Nephropathy (8 years EDIC)	
new microalbuminuria	59
clinical albuminuria	84
Neuropathy (8 years EDIC)	
symptoms	51
signs	43
Cardiovascular disease (17 years DCCT+EDIC)	
any	42
non-fatal myocardial infarct, stroke or CVD death	57

Key: CVD = cardiovascular disease; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial

Tabell 1: EDIC studien viste reduksjon av diabetiske komplikasjoner i den tidligere intensivt behandlede gruppen (DCCT) sammenlignet med den konvensjonelt behandlede gruppen.

Under EDIC studien fulgte man også opp progresjon av diabetes retinopati. For å evaluere stadium av diabetes retinopati, valgte man å ta fundusfotografi. Det man så i EDIC studien etter 4 år var at pasienter som hadde fått intensiv behandling i DCCT hadde 71% lavere risiko for progresjon av diabetes retinopati sammenlignet med den konvensjonelt behandlede gruppen. Etter 10 år var risikoen redusert med 50 %. Ovennevnte tall gjelder den mildeste formen for diabetes retinopati (3-steps progresjon av diabetes retinopati). I andre stadier av diabetes retinopati fant man også lignende signifikant forskjell (17).

Retinopathy Complication ^b	DCCT Closeout (n=1211)				EDIC Year 4 (n=1094)				EDIC Year 10 (n=1211)			
	INT, %	CON, %	Odds Reduction ^a (95% CI), %	P Value	INT, %	CON, %	Adjusted Odds Reduction ^b (95% CI), %	P Value	INT, %	CON, %	Adjusted Odds Reduction ^b (95% CI), %	P Value
Sample size	596	615			541	553			596	615		
≥3-step progression from DCCT baseline	10.7	33.2	76 (67-82)	<.001	17.8	48.9	74 (64-80)	<.001	35.8	60.6	57 (45-66)	<.001
SNPDR or worse	2.5	7.0	66 (38-81)	<.001	4.6	17.4	68 (44-81)	<.001	9.1	25.0	58 (38-71)	<.001
PDR or worse	2.5	6.8	64 (35-81)	<.001	4.3	15.7	65 (39-80)	<.001	8.9	24.7	58 (38-71)	<.001
CSME ^c	3.9	7.7	51 (19-71)	.005	3.8	13.3	62 (35-78)	<.001	9.0	19.0	38 (9-59)	.009
Photocoagulation therapy (focal or scatter) ^d	3.4	8.0	60 (32-76)	<.001	4.2	13.7	54 (21-73)	.004	8.4	23.6	57 (38-71)	<.001

Tabell 2: Prevalens av ulike stadier av diabetes retinopati ved slutten av DCCT, EDIC år 4, og EDIC år 10.

7.5 The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

UKPDS var en studie som ble gjennomført i 1977-1997. Den bestod av pasienter med diabetes type 2. Pas ble randomiserte til intensive terapi gruppe og konvensjonell gruppe. I intensiv terapi gruppen fikk pas. sulfonylurea eller insulin behandling. Overvektige pasienter ble gitt metformin i tillegg. I konvensjonell gruppen var det kostholdsregulering som ble foretatt. Etter 10 års oppfølging fant man ut at intensive terapi gruppen hadde signifikant lavere gj.snittelig HbA1c verdi i forhold til konvensjonelle gruppen(14,18).

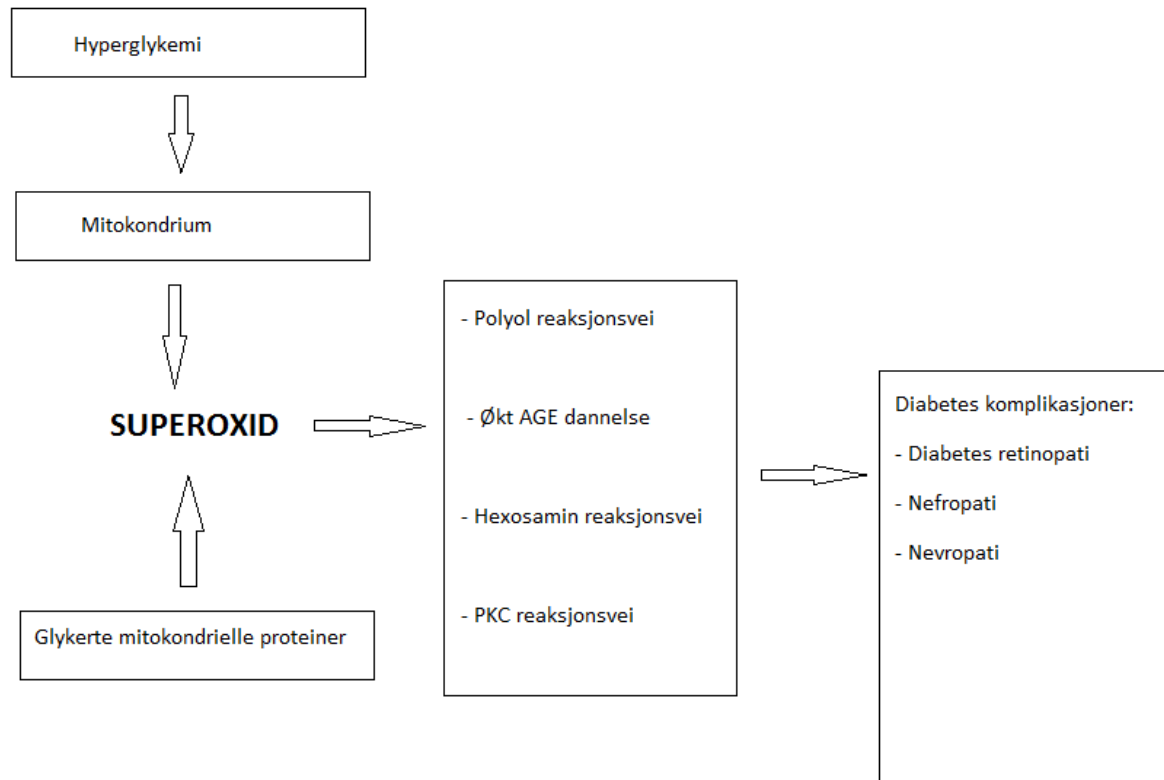
Etter at studiet ble avsluttet ble overlevende pas oppfulgt av en ny oppfølgingsstudiet. Pas helse ble evaluert ut ifra kliniske kontroller og spørreundersøkelser. Data fra 10 års oppfølgingsstudiet viser at mikrokompikasjoner forbundet med diabetes var persisterende lavere i intervensjonsgruppen som fikk behandling med sulfonylurea og insulin sammenlignet med konvensjonellgruppen. Selv om HbA1c var likt mellom intervensjon og kontrollgruppen. Dette fenomenet ble kalt for LEGACY EFFECT i UKPDS publikasjon. Denne studien viser at metabolsk hukommelse ikke bare eksisterer i type 1 diabetes men også i type2 (14,18).

8.Hva forårsaker metabolsk hukommelse?

Ulike forklaringsmodeller

8.1 Sammenhengen mellom oksidativt stress og metabolsk hukommelse ved DR.

Oksidativt stress spiller en stor rolle i utviklingen av diabetes retinopati. De metabolske forandringene som skjer pga diabetes kan føre til at den mitokondrielle elektrontransportkjeden produserer reaktive oksygenradikaler (ROS). Brownlee har funnet ut at økt produksjon av ROS fører til celledskade. Disse reaktive oksygenradikalene er med på å modulere biologiske reaksjonsveier som blant annet er assosiert med diabeteskomplikasjoner. Noen av disse reaksjonsveiene går via polyol, økt intracellulært nivå av avanserte glykerte endeprodukter(AGE) og økt ekspresjon av AGEs reseptor RAGE, samt økt aktivering av Protein kinase C og hexosamin(19,20).



Figur 4: Intracellulær hyperglykemi induserer overproduksjon av superoksid (ROS) i mitokondriene, og er første nøkkelreaksjon i aktivering av andre reaksjonsveier som har betydning for diabetes komplikasjoner (polyol reaksjonsvei, økt AGE dannelse, aktivering av proteinkinase C og NF- κ B og økt hexosamin. Mitokondrielle proteiner som glykosyleres pga hyperglykemi fører til økt dannelse av superoksidanioner. Selv om hyperglykemien blir korrigert til normalt nivå, vil glykosylerte proteiner i mitokondriene fortsette å produsere frie superoksidradikaler. Denne hypotesen er en måte å forklare det vi kaller for metabolsk hukommelse.

Flere studier bekrefter at oksidativt stress spiller en rolle for progresjon av diabetes retinopati. I en studie av Kowluru *et al* brukte man streptozotosin (som har toksisk virkning på β cellene i pancreas) for å indusere diabetes hos rotter. Disse ble randomisert til fire forskjellige grupper:

- A) Dårlig glykemisk kontroll i 13mndr
- B) God glykemisk kontroll i 13mndr
- C) Dårlig glykemisk kontroll i 2mndr etterfulgt av god glykemisk kontroll i 7mndr
- D) Dårlig glykemisk kontroll i 6mndr etterfulgt av god glykemisk kontroll i 7mndr.

I gruppe C) fant man ut at reetablering av god glykemisk kontroll førte til reduserte nivåer av retinalt lipid peroksid(LOP) og nitrogenoksid (NO) som er radikaler som bidrar til angiogenese og utvikling av proliferativ diabetes retinopati. Dette fenomenet var ikke reversibelt i de gruppene hvor dårlig glykemisk kontroll hadde vart i 6 mndr eller mer (13,14).

En lignende studie utført av samme gruppe viste at caspase-3 aktivitet (som er markør for apoptotisk celledød) og nukleær faktor kappa b (NF- κ B, som er en oksidativt stress-indusert inflammasjonsmarkør) økte i diabetiske rotter med dårlig glykemisk kontroll etter 13mndr.

Til sammenligning var det delvis normalisering av Caspase-3 aktivitet og NF- κ B i gruppen som hadde vært utsatt for dårlig glykemisk kontroll i 2 mndr og så satt over på god glykemisk kontroll. Reetablering av god glykemisk kontroll etter 6 mndr med dårlig kontroll viste ingen reduksjon av Caspase-3 aktiviteten og NF- κ B(13,14).

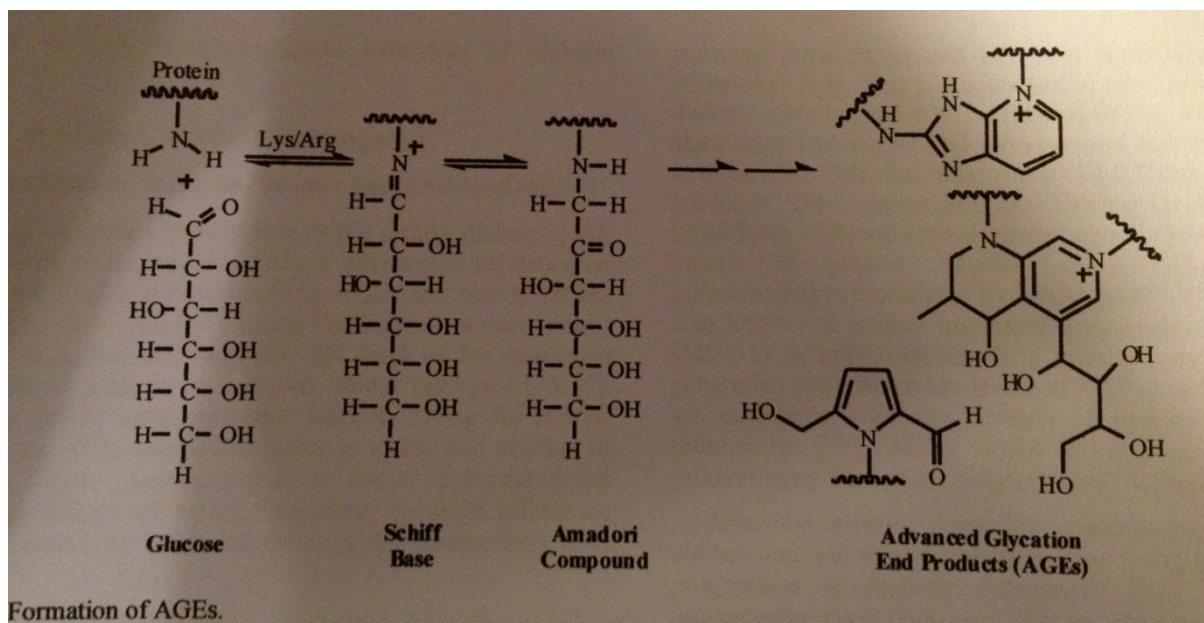
Ceriello et. al viste i en annen studie hvor streptozotosin induserte diabetiske rotter var utsatt for høye blodglukosenivåer i 14 dager og etterfulgt av god glykemisk kontroll i 7 dager. Man studerte retinale endotelceller. Resultatet viste at oksidativ stress persisterte etter normalisering av glukosenivå. Man så forhøyede nivåer av diabetes komplikasjonsmarkører som protein kinase C-beta, redusert nikotinamid adenin nukleotid fosfat oksidase, bax, kollagen og fibronectin og nitrotyrosin (oksidativ stressmarkør)(13).

En nyere studie fra Ceriello et.al bekrefter at hos diabetes type 1 pasienter at endoteldysfunksjon er viktig del av patogenesen for diabetes retinopati (13). Denne studien viser at kombinert antioksidantterapi sammen med normalisering av glykemi kan forhindre endoteldysfunksjon. Man gjorde forsøket ved først å utsette endotelceller for høye glukosekonsentrasjoner i 12 timer, deretter 12 timer med vitamin C-behandling alene. Man så at man fikk forhøyede verdier av nitrotyrosin og endoteldysfunksjon var fortsatt tilstede. Kombinasjonsbehandling med C-vitamin og kontroll av hyperglykemien viste normalisering av nitrotyrosin nivåene og endotelcellenes funksjon.

Ovennevnte studier taler for hvor viktig det er å etablere god glykemisk kontroll på tidlig tidspunkt.

8.2 AGEs,metabolsk hukommelse og DR

Hyperglykemi fører til økt danning og akkumulering av avanserte glykerte endeprodukter, og mye tyder på at disse molekylene har en viktig rolle i utviklingen av både mikro- og makrovaskulære senkomplikasjoner ved diabetes. AGE dannes ved at reduserte sukkergrupper reagerer med frie aminogrupeer på proteiner eller med dicarbonyl bestanddeler(14) se figur 5. Glykeringen bidrar til at proteiner og vev kan endre både struktur og funksjon, og kan slik spille en rolle for metabolsk hukommelse. Danning av glykeringsprodukter skjer både i sirkulasjonen og i vev hos friske individer hele tiden. Ved ukontrollert diabetes vil høye blodsukkernivåer føre til økt danning av sukkermodifiserte molekyler, og akkumuleringen i ulike vev tiltar. Prosessen er også aldersrelatert. De vanligste avanserte glykeringsproduktene er karboksymetyllysin, pentosidin og pyrralin.



Figur 5: Glykeringen starter med at et reducerende sukker reagerer non-enzymatisk med aminogruener i proteiner og danner Schiff-baser. Reduserende sukker kan også reagere med aminogruener på nukleinsyrer og lipider. Schiff-basene blir raskt omdannet til mer stabile amadoriprodukter. Amadoriproduktene gjennomgår ulike reaksjoner som dehydrering, oksidering, syklisering og rearrangering og danner til slutt ulike avanserte glykerte endeprodukter.

I DCCT studien fant man at pasienter i intensiv terapi gruppen hadde lavere nivå av AGE i sitt hudkollagen sammenlignet med den konvensjonelt behandlede gruppen. Denne reduksjonen i AGE var korrelert med HbA1c nivå og reduksjon i diabetisk retinopati, nefropati og nevropati(14).

Vi vet at retinale pericytter akkumulerer AGE og som mest sannsynlig spiller en avgjørende rolle for pericyttenes overlevelseevne og funksjon (10). Man har funnet ut at AGE har en toksisk virkning in vitro på pericytter og at de kan føre til cytologisk vekstretardasjon og apoptotisk celledød. Videre demonstrerte EDIC studien etter at man hadde tatt hudbiopsi av pasienter med type1 diabetes at glykert hudkollagen og AGE kunne brukes som prognostiske markører for progresjon av diabetes retinopati, og at økt AGE også var forbundet med kardiovaskulære sykdommer.

Klinisk evidens viser at glykering av proteiner eller kollagen er uavhengig av blodglukoseniv . Glykering av ekstracellulært kollagen kan være en markør for glykering av intracellulære proteiner og en indikator for celledød. Mens glykert HbA1c kan delvis enzymatisk deglykeres. AGEs binding til kollagen er forøvrig en irreversibel prosess(10).

Vi vet at AGE kan bindes til reseptoren som heter RAGE. Denne AGE-RAGE interaksjonen kan føre til dannelse av ROS og kan aktivere transkripsjonsfaktor NF- B som videre kan indusere proinflammatoriske cytokiner og proapoptotiske regulatorer som fører til pericytted d og utvikling av diabetes retinopati. AGE kan oppregulere RAGE-mRNA via intracellulært ROS. Denne positive feedback kjeden fører til eskalering av AGE (19).

Yamagishi et al. gjorde en studie i 2002 som viste at beraprost sodium (en prostasyklin analog) kunne beskytte mot AGE-indusert apoptose av pericytter. Den hemmet ROS dannelse og RAGE ekspresjon(10).

En nyere studie fra Ceriello et al viste at hos type 1 diabetikere som hadde dårlig regulert diabetes de første 5 år av sykdommen kunne man se økte verdier av inflammatoriske

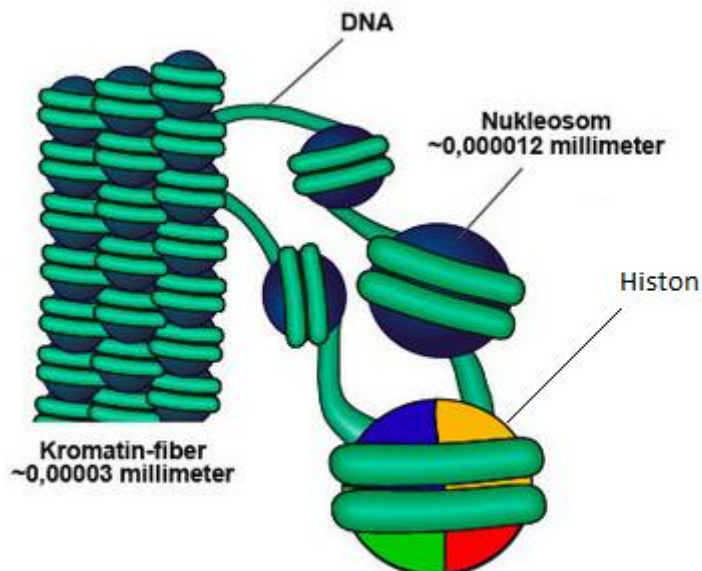
markører i plasma (8-iso prostaglandin F2a,) løselige intercellulære adhesjonsmolekyler (sICAM1) løselige vaskulære adhesjonsmolekyler, interleukin6 og interleukin 18, og man fikk ikke normalisering av disse nivåene etter tett glykemisk oppfølging (19).

Pericyttdysfunksjon er en sentral del av patologien i diabetes retinopati. AGE kan virke på retinale endotelceller og stimulere vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF). VEGF har mitogen effekt på endotelceller og fører til neovaskularisering. VEGF kan også føre til skader på blod-retina barrieren og føre til mikrovaskulær hyperpermeabilitet (10).

Flere studier har vist at man kan forhindre diabetes retinopati ved å bruke såkalte AGE inhibitorer som blokkerer AGE-RAGE interaksjonen(10). Eksempler er Hydrazin (NH₂)₂ - et giftig og kreftfremkallende stoff - og aminoguanidine; den første AGE inhibitoren som ble oppdaget. Disse kan forhindre at α dicarbonyl sammensatte stoffer reagerer med aminogrupper i proteiner. En studie viste at behandling med aminoguanidin forhindret økning av AGE. Dette forhindret igjen abnormal endotelcelleproliferasjon og pericytt drop-out (10).

8.3 Epigenetiske forandringer, metabolsk hukommelse og DR

Epigenetikk omfatter forandringer i genekspresjon uten at DNAs nukleotidsekvens forandres. I eukaryote celler er DNA pakket med histoner til kromatin. Fire par av histoner danner en proteinkjerne som består av ca 150 basepar. DNA kveiles rundt denne og danner nukleosomer. Visse aminosyrer i histonenes N-terminale haler kan "merkes" med biokjemiske modifikasjoner. Ulike mønstre av slike modifikasjoner reflekterer hvordan genene reguleres. Noen av disse modifikasjonene kan kopieres og nedarves på samme sted på kromosomene gjennom mange cellegenerasjoner. På den måten kan slike modifikasjoner tjene som cellenes "hukommelse": dvs. cellene "husker" hvilke gener de skal uttrykke og hvilke som skal være avskrudd. Dette kalles epigenetisk genregulering(12).



Figur 6: Kromosomenes DNA er pakket med fire par histoner og ca. 150 basepar til nukleosomer. Kromosomene kan derfor betraktes som "perlekjeder" av nukleosomer.

Vi vet at vanlig transkripsjon - dvs dannelsen av mRNA fra DNA - foregår via ulike transkripsjonsfaktorer som regulerer transkripsjonen. Disse bindes til DNAets

promotorregion. Deretter kan DNA polymerase syntetisere en mRNA tråd som blir brukt videre i translasjon og proteinsyntese.

DNA metylering, histon- metylering og acetylering er alle mekanismer som kan bidra til epigenetisk genregulering. Histon acetyltransferase (HAT) medierer histon acetylering (tilføring av acetylgruppe) og fører vanligvis til aktivering av gentranskripsjonen. Histon deacetylase (HDAC) fjerner acetylgruppe(r) på histonet og fører vanligvis til deaktivering av transkripsjonen. Arginin metyltransferase er et enzym som tilføyer en metylgruppe til histonet som medfører aktivering av gentranskripsjonen. Metylerte histoner er langvarige og stabile forandringer imotsetning til acetylering (21).

Metylering av DNA skjer vanligvis på promotorregioner. Det er vist at et metylering spesifikk promotorregion CpG island er assosiert med gendeprivasjon og forekomst av kreft (21).

Nyere studier viser at epigenetikk har betydning også for diabetes retinopati. Man tok streptozotocin induserte diabetiske rotter med dårlig glykemisk kontroll og reetablerte god glykemisk kontroll. Man så vedvarende økt histonacetylering og dannelse av NF-kB og superoksidradikaler, noe som kan ha innvirkning på metabolsk hukommelse(14).

Kowluru et al gjorde også lignende forsøk med samme type rotter. Man delte rottene inn i tre forskjellige grupper. Rotter med dårlig glykemisk kontroll i 12 mndr (HbA1c>11%), rotter med god glykemisk kontroll (HbA1c<6%). Siste gruppen var rotter som fikk dårlig glykemisk kontroll i 6mndr og deretter god glykemisk kontroll i 6mndr. Selv om man etablerte god glykemisk kontroll etter dårlig regulert blodsukkernivå i den siste gruppen, så man at hyperglykemi induserte HDAC i retinas kapillærceller. Aktiviteten til HAT og acetylering av histon H3 ble begge redusert. Man mener at redusert histon H3 acetylering har innvirkning på progresjon av diabetes retinopati og metabolsk hukommelse(22).

9. Legacy effect i type2 diabetes vs metabolic memory i type 1 diabetes.

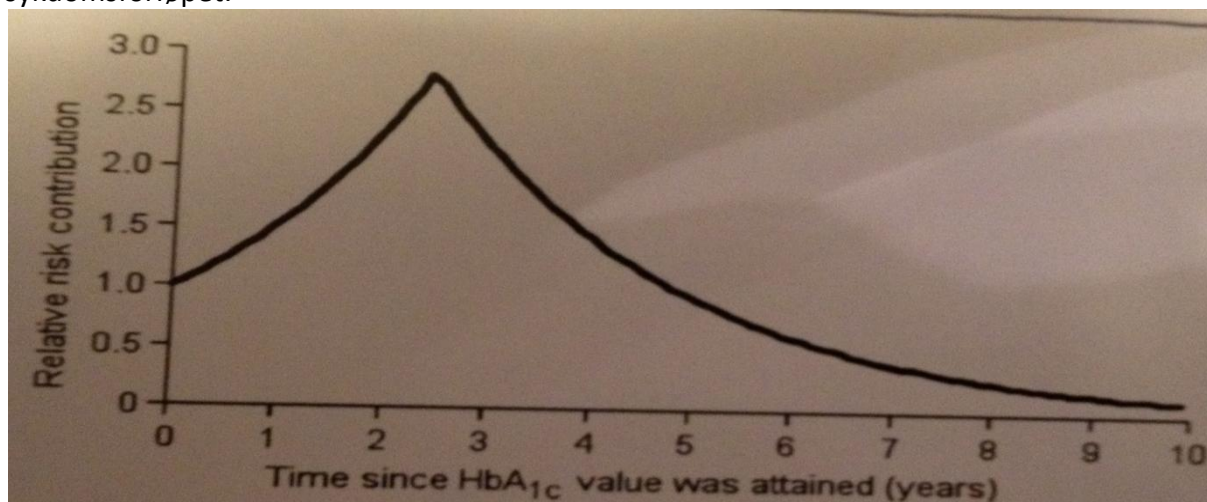
Mens type 1-diabetes er en ren insulinmangelsykdom som vanligvis skyldes en autoimmun destruksjon av betacellene i pankreas, der utviklingen skjer gradvis men kan debutere akutt i ung alder, så er type 2-diabetes en heterogen sykdom som skyldes en kombinasjon av insulinresistens og insulinmangel. Minst to tredeler av pasientene er overvektige, og insulinresistensen øker med økende overvekt. Vi vet at begge sykdommene har ulike etiologi, men begge fører til hyperglykemi. Flere studier har vist at metabolsk hukommelse er et fenomen som eksisterer blant diabetes type1 pasienter, finnes det samme fenomenet hos diabetes type 2pasienter?

Som tidligere nevnt så viste UKPDS (United Kingdom Progression of Diabetes Study) at behandling med insulin og sulfonylurea i intervensjonsgruppen etter 10 års oppfølging ga signifikant mindre diabetiske komplikasjoner, versus konvensjonell behandling med kostholdsrestriksjoner i den andre gruppen. Etter at studien ble avsluttet, startet man med en 10 års oppfølgingsstudie. Den påpekte at intervensjonsgruppen hadde persisterende lavere diabetiske komplikasjoner. Dette fenomenet ble kalt for legacy effekt. Det samme

fenomenet eksisterer i DCCT/EDIC studien, men der blir dette fenomenet kalt for metabolic memory(12,18). Andre studier på type 2 diabetes og komplikasjoner er blant annet ADVANCE og ACCORD hvor man vurderte nytteverdien av streng glykemisk kontroll ved diabetes. I ADVANCE fant man at streng glykemisk kontroll hos type 2 diabetes pasienter som fikk behandling med glitazid førte til redusert nefropati, men ingen forandringer i forekomst av retinopati og makrovaskulære komplikasjoner. I ACCORD så man at tett glykemisk kontroll førte til økt kardiovaskulær komplikasjonsrisiko(13). Det finnes per i dag få langtidsstudier med oppfølging av diabetes type 2 som tar opp temaet metabolsk hukommelse(12,23).

10. Hvor lenge varer metabolsk hukommelse?

Det finnes intet fasitsvar på hvor lenge denne hukommelsen varer. Den metabolske hukommelsen er avhengig av tidligere HbA1c verdier og hvor lenge pasienten har hatt diabetes. UKPDS data demonstrerer at legacy effekten varer i 10 år. Der fulgte man opp pasienter i 10 år med HbA1c på 7%.(17). I DCCT/EDIC mener man at metabolsk hukommelse fenomenet varte i 10 år før det ble utvannet (23). (HbA1c verdiene i gruppen som fikk intensiv behandling var på 7 % versus 9 % i gruppen som fikk konvensjonell behandling i DCCT). Dr Alicia Jenkins mener i en artikkel i Diabetes Management at god glykemisk kontroll i 6 år vil føre til at metabolsk hukommelse varer i 4-17 år fremover i tid, mens hukommelse om dårlig glykemisk kontroll fra dyrestudier varer minst like lenge som dårlig glykemisk kontroll varte (12). I en annen studie mener man at intensiv behandling som opprettholder normal glykemisk kontroll i 6,5 år som i DCCT vil ha fordelaktige innvirkninger på langtidskomplikasjoner med minst 10 år fremover i tid, mens høye HbA1c verdier vil gi langtidskomplikasjoner mer enn den tid man hadde dårlig HbA1c verdier (17). Andre studier viser at HbA1c verdier 2-3 år tidligere har størst innvirkning på den nåværende progresjonen av retinopati. HbA1c verdier for 5 år siden viser at den har betydelig innvirkning på progresjonen av diabetes retinopati. Verdier fra 6,5 år tidligere bidrar med 50 % til den nåværende progresjonen og verdier fra 8 år tidligere bidrar med 25 % (24) Iflg. denne artikkelen(se figur under) er det meget viktig at normal HbA1c verdi etableres tidlig i sykdomsforløpet.



Figur7: Viser HbA1c verdier for 5 år siden har betydelig innvirkning på progresjonen av diabetes retinopati. Verdier fra 6,5 år tidligere bidrar med 50 % til den nåværende progresjonen og verdier fra 8 år tidligere bidrar med 25 %

Det trengs flere langtidsstudier og oppfølgingsstudier i fremtiden til å avgjøre hvor lenge den metabolske hukommelsen varer.

11. Terapeutiske strategier: Reversering av metabolsk hukommelse i behandlingen av diabetes retinopati

Muligheten for å skru av metabolsk hukommelse kan i fremtiden være en viktig strategi for å forhindre langtidskomplikasjoner som diabetes retinopati. Økende evidens for at hyperglykemi etterlater tidlig avtrykk for videre utvikling av diabetiske komplikasjoner er viktig å ta tak i. Som nevnt tidligere kan overproduksjon av ROS (reaktive oksygenradikaler) føre til at elektrontransportkjeden i mitokondriene affiseres og er med på å mediere metabolsk hukommelse. En behandlingsform kan da være å benytte antioxidant(13,14). Et annet angrepspunkt kan være enzymet MnSOD (superoksid dismutase) som finnes i mitokondriene. Dette katalyserer en reaksjon hvor to molekyler av superoksid blir omdannet til hydrogenperoksid og oksygen. Dermed beskytter MnSOD oksidativ skade av celler. Forsøk har vist at overekspresjon av MnSOD i retinale endotelceller enten som transgen eller administrering av SOD mimetiks førte til beskyttelse av retinal mtDNA og forhindret epigenetiske forandringer på SOD2 promotor. Et annet stoff Alpa Liponsyre som ligner på insulin har vist at den blokkerer dannelsen av ROS. Klinisk har Vitamin C som antioksidant vist å normalisere endoteldysfunksjon og oksidativt stress og inflammasjonsrespons (13). Det er dermed ikke nok å regulere hyperglykemien så tidlig som mulig; man må i tillegg regulere metabolske produkter som kan ha skadelig innvirkning på celler og bidra i utvikling av DR. ACE hemmere og Telmisartan (angiotensin 2 reseptor antagonist) har vist å nedregulere RAGE mRNA og innvirkning på AGE-RAGE signalveier og fører dermed til redusert superoksiddannelse(13,14).

Videre vet vi at AGE spiller en stor rolle for mediering av metabolsk hukommelse. Terapier hvor man blokkerer AGE signalveier, AGE inhibitorer og RAGE er en viktig og interessant tilnærming. Klinisk vet vi at antidiabetiske medisiner som metformin og pioglitazone in vitro har vist å redusere dannelsen av AGE. Fortsatt gjøres det studier på metabolsk hukommelse for å finne nye terapeutiske metoder i behandlingen av diabetes retinopati.

12.Diskusjon

Flere dyrestudier bekrefter metabolsk hukommelse som et reelt fenomen. Store randomiserte studier som DCCT/EDIC og UKPDS bekrefter funnene i Oslostudien, og taler for at metabolsk hukommelse er et reelt fenomen, og som finnes både hos type 1 og type 2 diabetes pasienter. Oslostudien fra 1980-tallet konkluderte med at tidlig og god glykemisk kontroll kunne forhindre diabetiske senkomplikasjoner og progresjon av diabetes retinopati, men begrepet metabolsk hukommelse ble introdusert etter at DCCT/EDIC studien ble avsluttet. Man er fortsatt usikker på varigheten av denne hukommelsen. Flere langvarige studier med oppfølging vil kunne gi oss mer innsikt på dette området. Kunnskap om metabolsk hukommelse er essensiell i behandlingen av diabetes retinopati. Ved å forhindre ROS dannelsen og AGE formasjon kan ulike medikamenter som ACE hemmere, angiotensin 2 reseptorantagonister og metformin anvendes klinisk for å reversere metabolsk hukommelse.

Fortsatt gjøres det mye forskning på dette området i forsøket på å utvikle nye behandlingsmetoder.

13.Konklusjon

Flere studier bekrefter at hyperglykemi (dårlig glykemisk kontroll) kan føre til at celler i organer kan lagre informasjon som kan påvirke cellenes videre skjebne. Dette gjelder progresjon av diabetiske mikrokompplikasjoner som diabetes retinopati, etter at god glykemisk kontroll er etablert. Denne hukommelsen gjelder også for god glykemisk kontroll. Det er derfor viktig at man i klinikken fanger opp og optimalt behandler diabetes pasienter tidlig i forløpet. Videre monitorering hos øyelege vil kunne forhindre progresjon av diabetes retinopati og irreversibel synsreduksjon og blindhet. Kunnskap om metabolsk hukommelse er dessuten et viktig utgangspunkt i behandlingen av diabetes retinopati og er relevant for alle som behandler diabetikere.

Referanser

1. Claudi T, Vaaler S, Cooper J. Type 2-diabetes [Internett]. Norge: Norsk helseinformatikk; 2009 Jun 10 [Oppdatert 2012 Sept 21; sitert 2012 Sept 24]. Tilgjengelig fra: www.legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/type-2-diabetes-1174.html
2. Claudi T, Vaaler S, Cooper J. Type 1-diabetes [Internett]. Norge: Norsk helseinformatikk; 2008 Des 1 [Oppdatert 2011 Nov 1; sitert 2012 Sept 24]. Tilgjengelig fra: www.legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/type-1-diabetes-1173.html
3. Jervel J. Forskningens historie [Internett]. Norge: Diabetesforbundet; 2011 Nov 28 [sitert Sept 24]. Tilgjengelig fra: <http://www.diabetes.no/Forskningens+historie.9UFRnS1K.ips>
4. Hortedahl KA, Seland JH. Diabetisk retinopati [Internett]. Norge: Norsk helseinformatikk; 2012 Sept 24 [sitert 2012 Sept 24]. Tilgjengelig fra: www.legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetisk-retinopati-3616.html
5. Morello CM. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. Am J Health Syst Pharm. 2007 Sep 1;64(17 Suppl 12):S3-7.
6. Fosmark D. Diabetisk øyesykdom. Diabetesavisen. 2002;(1).
7. Bok: Høvding G, Bek T, Bertelsen T, Ehlers N, Fagerholm P. Oftalmologi nordisk lærebok og atlas. ISBN:82-991254-6-4 14.utg. Bergen; John Grieg Grafisk As; 2004. 430s.
8. Kohner EM. The natural history of proliferative diabetic retinopathy. Eye (Lond). 1991;5:222-5.
9. Marazovan K. Diabetic Retinopathy [Internett]. France: National Eye Institute, National Institutes of Health; 2012 [sitert 2012 Sept 24]. Tilgjengelig fra: http://www.institut-vision.org/index.php?option=com_content&view=article&id=262&Itemid=150&lang=en&showall=1
10. Yamagishi S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. Curr Diabetes Rev. 2005 Feb;1(1):93-106.
11. Wright AD. Metabolic memory in type 1 diabetes. British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2009 Nov 1;9(6):254-7.
12. O'Neal D, Jenkins A. *Metabolic Memory in Type 1 diabetes*. Diabetes management 2009; Vol 27, 18
13. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):410-5.
14. Zhang L, Chen B, Tang L. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Jun;96(3):286-93.
15. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagaenæs Ø. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo study. British Medical Journal. 1986 Nov 8;293:1195-9.

16. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes Ø. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *British Medical Journal*. 1985 Mar 16;290:811–5.
17. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008 Dec;126(12):1707-15.
18. O'Neal D, Jenkins A. The Legacy Effect in Type 2 diabetes. *Diabetes management* 2010; Vol30
19. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet Med*. 2007 Jun;24(6):582-6
20. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20.
21. Villeneuve LM, Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Jul;299(1):F14-25.
22. Zhong Q, Kowluru RA. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J Cell Biochem*. 2010 Aug 15;110(6):1306-13.
23. Chaturvedi N. Metabolic memory in the autonomic neuropathy of diabetes: implications for pathogenesis and patient care. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2865-7.
24. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The shape of the metabolic memory of HbA1c: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia*. 2010